

ANTI-APOTOSIS AGENT

Patent Number: JP9221421

Publication date: 1997-08-26

Inventor(s): TANAKA TATSUHO;; MATSUDA YUZURU;; NISHIHARA TATSUJI

Applicant(s): KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

Requested Patent: JP9221421

Application Number: JP19960025064 19960213

Priority Number (s):

IPC Classification: A61K31/335; C07D303/36

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an anti-apoptosis agent containing a specific compound having an epoxycyclohexenone skeleton and useful for the treatment of AIDS, Alzheimers disease, Parkinson's disease, myelopathic muscular astrophy, pigmentary retinosis, etc.

SOLUTION: This agent contains a compound of formula I [R<1> is A-CO-B; A is (CH₂)_m ((m) is 1-10) or (CH=CH)_n ((n) is 1-5); B is OH or NR<3> R<4> (R<3> is H, an alkyl, etc.; R<4> is H, an alkyl, an aryl, etc.); R<2> is an unsaturated aliphatic hydrocarbon group]. The compound of formula I is preferably manumycin G of formula II, manumycin B of formula III, etc. Compounds of formula IV [R<5> is OH, NHC(CH₃)₃, etc.] are also preferable as the compound of formula I. The anti-apoptosis agent is useful for the treatment and prevention of diseases wherein the apoptosis of cell participates in the deterioration of symptom, e.g. cerebellar degeneration, anaplastic anemia, myocardial infarction, apoplexy, reperfusion damage, alcoholic liver injury and periodontosis.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-221421

(43)公開日 平成9年(1997)8月26日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/335	ADS		A 61 K 31/335	ADS
	AAB			AAB
	AAM			AAM
	ABL			ABL
	ABN			ABN

審査請求 未請求 請求項の数3 OL (全8頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平8-25064	(71)出願人	000001029 協和醸酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(22)出願日	平成8年(1996)2月13日	(72)発明者	田中 健穂 東京都町田市中町3-9-9

(72)発明者 松田 譲
東京都小金井市貫井南町1-22-7
(72)発明者 西原 達次
神奈川県横浜市金沢区六浦町156-20-3
-405

(54)【発明の名称】 抗アポトーシス剤

(57)【要約】

【課題】 後天性免疫不全症候群 (AIDS) 、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜症、小脳変性、再生不良性貧血、心筋梗塞、卒中、再かん流傷害、アルコールによる肝臓病、歯周病などの細胞のアポトーシスが病態の悪化に関与している疾患の治療および予防に有用な抗アポトーシス剤を提供する。

【解決手段】 一般式 (I)

素、低級アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のオキソシクロアルケニルを表す) を表し、R² はシクロアルキルで置換されていてもよい不飽和脂肪族炭化水素基を表す] で表される化合物を有効成分として含有する抗アポトーシス剤。

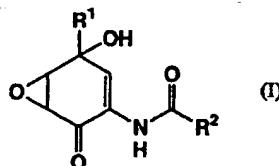


【式中、R¹ は-A-CO-B (式中、A は (CH₂)_m (式中、m は 1~10 の整数を表す) または (CH=CH)_n (式中、n は 1~5 の整数を表す) を表し、B はヒドロキシまたは NR³ R⁴ (式中、R³ は水素、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表し、R⁴ は水

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

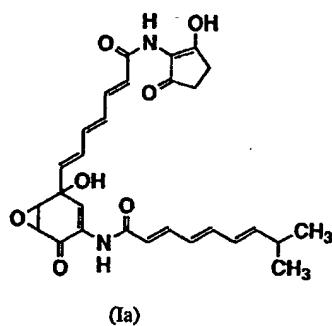
【化1】



【式中、R¹ は-A-CO-B (式中、Aは(CH₂)_m (式中、mは1～10の整数を表す) または(CH=CH)_n (式中、nは1～5の整数を表す) を表し、BはヒドロキシまたはNR³ R⁴ (式中、R³は水素、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表し、R⁴は水素、低級アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のオキソシクロアルケニルを表す) を表し、R²はシクロアルキルで置換されていてもよい不飽和脂肪族炭化水素基を表す】で表される化合物を有効成分として含有する抗アポトーシス剤。

【請求項2】 有効成分が、式 (I a)

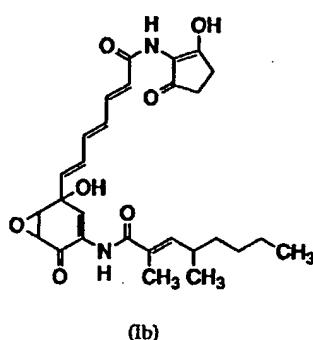
【化2】



で表されるマニュマイシンGである請求項1記載の抗アポトーシス剤。

【請求項3】 有効成分が、式 (I b)

【化3】



で表されるマニュマイシンBである請求項1記載の抗ア

ポトーシス剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜症、小脳変性、再生不良性貧血、心筋梗塞、卒中、再灌流傷害、アルコールによる肝臓病、歯周病などの細胞のアポトーシスにより病態の悪化が引き起こされる疾患の治療および予防に有用な抗アポトーシス剤に関する。

【0002】

【従来の技術】細胞死の過程は、二つの特徴的な変化を伴うことが知られている。その一つがネクローシスであり、他の一つがアポトーシスである。ネクローシスにおいては、まず細胞膜が変性して細胞表面の各所から細胞質が小さな水泡状にはみだし、次に細胞のNa⁺とK⁺の均衡がくずれて、細胞外の水が細胞質に入ることによって細胞が膨潤し、同時に細胞の核やミトコンドリアも膨潤した結果、細胞が死ぬことが知られている。

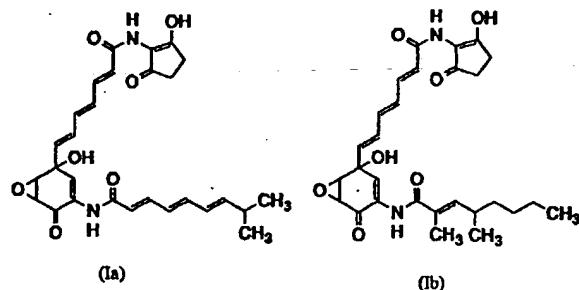
【0003】一方、アポトーシスにおいては、細胞膜が変性し、ネクローシスに比べて大きい水泡状の原形質突出が起こり、細胞全体が圧縮された形に変形し、核が破壊され断片化し、やがて細胞全体が断片化し、核断片を含む油滴状の小粒 (アポトテイックボディー) となることが知られている。また、このときに核のDNAを抽出してゲル電気泳動にかけてみると、はしご状の泳動パターンが見られ、このようなDNAの断片化はネクローシスでは起こらないことが知られている。

【0004】このアポトーシスの亢進、または低下は種々の疾患に関連していると言われている。アポトーシスの低下と関連する疾患としてはガン、自己免疫疾患、ウイルス感染などが挙げられ、アポトーシスの亢進と関連する疾患としては後天性免疫不全症候群 (AIDS)、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜症、小脳変性、再生不良性貧血、心筋梗塞、卒中、再灌流傷害、アルコールによる肝臓病、歯周病などが知られている [サイエンス(Science), 267, 1456-1462 (1995)]。

【0005】従って、細胞のアポトーシスを抑制する物質はこれらの疾患の内、アポトーシスの亢進と関連する疾患の治療および予防に有用であると考えられる。エポキシシクロヘキセノン骨格を有する化合物として、例えば式 (I a) で表されるマニュマイシン (Manumycin) G [ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス (J. Ant. ibit.)、47, 324 (1994)]、および式 (I b) で表されるマニュマイシンB [ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、58, 6583 (1993)] 等が抗菌作用を有することが知られている。

【0006】

【化4】



【0007】しかし、これらマニュマイシン系化合物を含め、エポキシクロヘキセノン骨格を有する化合物が抗アポトーシス作用を示すことは知られていない。

[0008]

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、後天性免疫不全症候群（AIDS）、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜症、小脳変性、再生不良性貧血、心筋梗塞、卒中、再発性流傷害、アルコールによる肝臓病、歯周病などの細胞のアポトーシスが病態の悪化に関与している疾患の治療および予防に有用な抗アポトーシス剤を提供することにある。

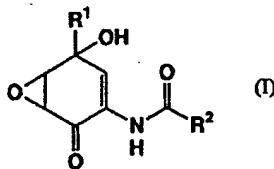
[0009]

【課題を解決するための手段】本発明者らは、J774.1細胞株のバクテリア (Actinobacillusactinomycetemcomitans) によるアポトーシス、およびHL-60 細胞株のカントプテシンによるアポトーシスに着目し、鋭意研究を行った結果、エポキシシクロヘキセノン骨格を有する化合物群がアポトーシス抑制作用を示すことを見い出し、本発明を完成するに至った。

【0010】本発明は、一般式 (I)

[0011]

[化5]



【0012】[式中、R¹ は -A-CO-B (式中、A は (CH₂)_m (式中、m は 1~10 の整数を表す) または (CH=CH)_n (式中、n は 1~5 の整数を表す) を表し、B はヒドロキシまたは NR³ R⁴ (式中、R³ は水素、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表し、R⁴ は水素、低級アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のオキソシクロアルケニルを表す) を表し、R² はシクロアルキルで置換されていてもよい不飽和脂肪族炭化水素基を表す] で表される化合物を有効成分として含有する抗アポトーシス剤に関する。

[0013]

【発明の実施の形態】以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。化合物(I)の各基の定義において、低級アルキルは、直鎖または分岐状の炭素鎖1~6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等を表す。低級アルカノイルは、

20 炭素数1～6の、例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等を表す。シクロアルキルは、炭素数3～8の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル等を表す。アリールは、炭素数6～12の、例えばフェニル、ビフェニル、ナフチル等を表す。オキソシクロアルケニルは、炭素数4～8の、例えばオキソシクロブテニル、オキソシクロベンテニル、オキソシクロヘキセニル、オキソシクロオクテニル等を表す。不飽和脂肪族炭化水素基は、直鎖または分

30 岐状の炭素数2～20の、例えばビニル、アリル、2-ブテニル、1,3-ブタジエニル、1,3,5-ヘキサトリエニル、7-メチル-1,3,5-オクタトリエニル、4-メチル-2-オクテン-2-イル、3,5,7-トリメチル-1,6-オクタジエニ

ル、1,3,5-ノナトリエニル、1,3,5,7-ノナテトラエニル、3,5-ジメチル-1,3-ノナジエニル、4,6-ジメチル-2,4-ノナジエン-2-イル、9-メチル-1,3,5-デカトリエニル、4,6-ジメチル-2,4-デカジエン-2-イル、ゲラニル、ファルネシル、ゲラニルゲラニル等を表す。不飽和脂肪族炭化水素基の置換基としてのシクロアルキルは、

40 前記のシクロアルキルと同義である。置換アリールおよび置換オキソシクロアルケニルの置換基は、同一または異なって置換数1～3の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、ニトロ、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ等を表す。該置換基における低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシおよびモノまたはジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分は、前記の低級アルキルと同義である。

【0014】化合物(I)には、位置異性体、幾何異性体および立体異性体が存在し得るものがあるが、全ての可能な異性体およびそれらのいかなる比率の混合物も本発明の有効成分として用いることができる。化合物(I)は種々の塩を形成することもあり得るが、化合物(I)の薬理的に許容される塩は、本発明の有効成分として用いることができる。そのような薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。酸付加塩としては塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩等の有機酸塩があげられ、金属塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のア*

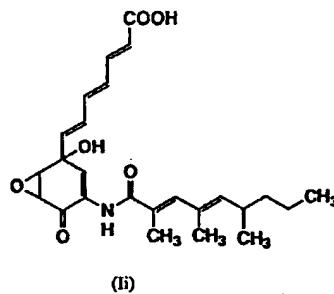
*ルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、アミノ酸付加塩としてはグリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン等の付加塩があげられる。

【0015】化合物(I)の代表例を以下に示す。前述の化合物(Ia) (マニュマイシンG)および化合物(Ib) (マニュマイシンB)、ならびに以下の化合物が好ましい例としてあげられる。

【0016】

【化6】

化合物	R ⁵
(Ic)	OH
(Id)	NH- 
(Ie)	NH- 
(If)	NHC(CH ₃) ₃
(Ig)	NH- 
(Ih)	NH(CH ₂) ₂ CH ₃



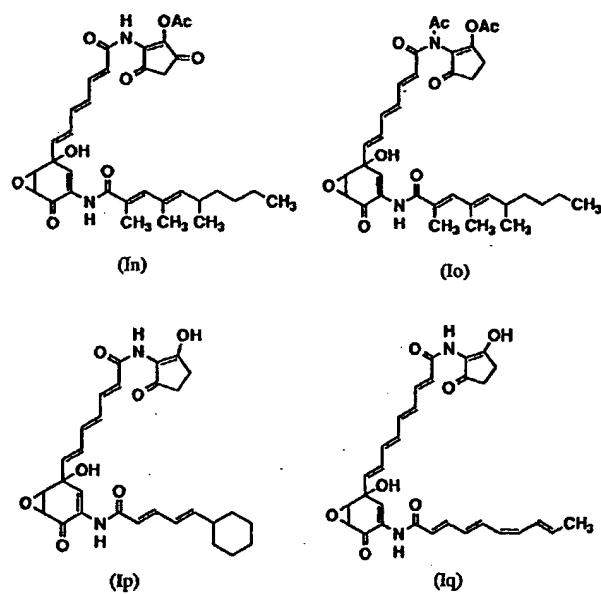
【0017】

40 【化7】

化合物	R^{2a}
(Ij)	
(Ik)	
(Il)	
(Im)	
(Ij) ~ (Im)	

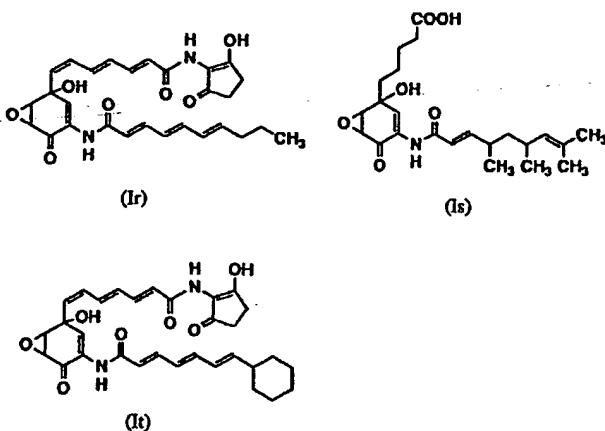
【0018】

* * 【化8】



【0019】

【化9】



【0020】化合物 (I c) (ニサマイシン (Nisamycin)) は、放線菌 (*Streptomyces* sp.) の培養液より得られる抗菌活性を有する物質である [ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス (J. Antibiot.), 46, 1904 (1993)]。

化合物 (I d) (ニサマイシン p-メトキシアニリド (Nisamycin p-methoxyanilide)) 、化合物 (I e) (ニサマイシン シクロヘキシルアミド (Nisamycin cyclohexylamide)) 、化合物 (I f) (ニサマイシン t-ブチルアミド (Nisamycin t-butylamide)) 、化合物 (I g) (ニサマイシン シクロプロピルアミド (Nisamycin cyclopropylamide)) および化合物 (I h) (ニサマイシンプロピルアミド (Nisamycin propylamide)) は抗菌活性を有しており、化合物 (I c) より合成することができる [ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス (J. Antibiot.), 47, 1110 (1994)]。

【0021】化合物 (I i) は、放線菌の培養液より得られる抗菌活性を有する物質である [特開平6-239848]。

化合物 (I j) (マニュマイシンE) および化合物 (I k) (マニュマイシンF) は、放線菌の培養液より得られる抗菌活性を有する物質である [ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス (J. Antibiot.), 47, 324 (1994)]。

【0022】化合物 (I l) (マニュマイシンA) は、放線菌の培養液より得られる抗菌活性を有する物質である [テトラヘドロン・レターズ (tetrahedron Lett.), 50, 4995 (1973)]。

化合物 (I m) (マニュマイシンC) は、放線菌の培養液より得られる抗菌活性を有する物質である [ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 58, 6583 (1993)]。

【0023】化合物 (I n) (マニュマイシンモノアセテート (Manumycin Monoacetate)) および化合物 (I o) (マニュマイシンジアセテート (Manumycin Diacetate)) は、放線菌の培養液より得られる抗菌活性を有する物質である [ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス (J. Antibiot.), 47, 1110 (1994)]。

ate) } は、化合物 (I l) より合成することができる抗菌活性を有する物質である [ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス (J. Antibiot.), 40, 1541 (1987)]。

化合物 (I p) (アリサマイシン (Alisamycin)) は、放線菌の培養液より得られる抗菌活性を有する物質である [ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス (J. Antibiot.), 44, 1289 (1991)]。

【0024】化合物 (I q) (コラボマイシン (Colabomycin) A) は、放線菌の培養液より得られる抗菌活性を有する物質である [ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス (J. Antibiot.), 41, 1178 (1988)]。

化合物 (I r) (U-56,407) は、放線菌の培養液より得られる抗菌活性を有する物質である [ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス (J. Antibiot.), 36, 950 (1983)]。

【0025】化合物 (I s) (U-62,162) は、放線菌の培養液より得られる抗菌活性を有する物質である [ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス (J. Antibiot.), 35, 556 (1982)]。

化合物 (I t) (アスカマイシン (Asukamycin)) は、放線菌の培養液より得られる抗菌活性を有する物質である [ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス (J. Antibiot.), 29, 876 (1976)]。

【0026】以下に化合物 (I) の薬理効果について試験例を示し説明する。

【0027】試験例1

J774.1細胞 (マウスマクロファージ由来) を 10%ウシ胎児血清を含有する RPMI-1640 培地 (ギブコ・ラボラトリーズ社製) で 37°C、1日間、CO₂ インキュベーターで培養した。抗生物質を添加しない RPMI-1640 培地に懸濁した *Actinobacillusactinomycetemcomitans* をバクテリア / 培養細胞比が 50/1 になるように培養した J774.1 細胞に添加し、4°C、1,000 x g で 10 分間遠心分離を行った後、37°C、1 時間、CO₂ インキュベーターで培養し、*Actinobacillusactinomycetemcomitans* を

J774.1細胞に感染させた。未感染のバクテリアはそれぞれ200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のペニシリンG、ストレプトマイシンおよびゲンタマイシンの抗生物質を含有するRPMI-1640 培地で3回洗浄することにより除去した。Actinobacillus ac tinomycetemcomitans に感染させたJ774.1細胞を試験化合物(I)、該抗生物質および5%ウシ胎児血清を含有するRPMI-1640 培地で37°C、48時間、CO₂ インキュベーターで培養した。

* ユベーターで培養した後、MTT法(ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッド(J. Immunol. Method), 65, 55, (1983))により細胞の生存率を測定し、抗アポトーシス活性を検出した。

【0028】結果を第1表に示す。

【0029】

【表1】

第1表

試験化合物	濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)	アポトーシス抑制活性(%)
マニュマイシンG	1	18
マニュマイシンG	2.5	22
マニュマイシンG	5	63

【0030】試験例2

10%ウシ胎児血清を含有するRPMI-1640 培地(日本製薬株式会社製)で37°C、CO₂ インキュベーターで培養した対数増殖期のHL60細胞へ終濃度0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のカンプトテシン(Camptothecin)、および種々の濃度の試験化合物(I)を添加し、37°C、4時間、CO₂ インキュベーターで培養した。1,000 x g で10分間遠心分離※

※し細胞を集めた後、常法により断片化したDNAの抽出、精製、エチジウムプロマイドを含有するアガロースゲルでの電気泳動を行い、抗アポトーシス活性を検出した。

【0031】結果を第2表に示す。

【0032】

【表2】

第2表

試験化合物	濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)	アポトーシス抑制活性
マニュマイシンB	0	-
マニュマイシンB	0.33	+
マニュマイシンB	1	++
マニュマイシンB	3.3	++
マニュマイシンB	10	++

- : 試験化合物無添加群に対し、断片化したDNAが減少していないことを示す。

+: 試験化合物無添加群に対し、断片化したDNAが減少していることを示す。

++: 試験化合物無添加群に対し、断片化したDNAが顕著に減少していることを示す。

【0033】以上の結果から、化合物(I)はアポトーシス抑制作用を有することが分かった。化合物(I)は、そのままあるいは各種の医薬組成物として経口的または非経口的に投与することができる。このような医薬組成物の剤形としては、たとえば錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、座剤、注射剤などがあげられる。

【0034】上記剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、たとえば各種の賦形剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、懸濁剤、等張化剤、乳化剤、吸収促進剤などを含有していてもよい。医薬組成物に使用される担体としては、たとえば水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、フラクトース、白糖、マンニット、ラクトー

ス、澱粉、コーンスター、ポテトスター、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルなどがあげられ、これらは製剤の種類に応じて適宜選択される。

【0035】上記目的のために用いる化合物(I)の投与量は、目的とする治療効果、投与方法、投与期間、年齢、体重などにより決められるが、経口もしくは非経口(例えば、注射、点滴、座剤による直腸投与、皮膚貼付

など)的投与方法により、通常成人一日あたり0.01~10 mg/kgである。次に、実施例をあげて本発明の態様を説明する。

【0036】

【実施例】

【0037】実施例1 錠剤

マニュマイシンG 20 g
ラクトース 80 g
コーンスター^チ 38 g

カルボキシメチルセルロースカルシウム 30 g

上記混合物に10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液42mlを加えて練合する。この練合液を1.0mmのバスケットを取り付けた押し出し造粒機で造粒し、ステアリン酸マグネシウムを加えて打錠用顆粒とし、常法により1錠剤中(170mg)にマニュマイシンBを20mg含む8mm径の錠剤とする。

【0038】実施例2 カプセル剤

マニュマイシンG 20 g
ラクトース 100 g
ポテトスター^チ 48 g

上記混合物に、10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液42mlを加えて練合する。実施例1と同様に造粒し、ステアリン酸マグネシウムを加え常法により1カプセル(170mg)中にマニュマイシンGを20mg含むカプセル剤とする。

【0039】実施例3 ソフトカプセル剤

10gのマニュマイシンGを100gの大豆油に溶かし、得られる溶液を常法によりカプセルに注入することにより、1カプセルあたり10mgのマニュマイシンGを含むソフトカプセル剤を調製する。

【0040】実施例4 錠剤

マニュマイシンB 20 g *

*ラクトース 80 g
コーンスター^チ 38 g
カルボキシメチルセルロースカルシウム 30 g
上記混合物に10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液42mlを加えて練合する。この練合液を1.0mmのバスケットを取り付けた押し出し造粒機で造粒し、ステアリン酸マグネシウムを加えて打錠用顆粒とし、常法により1錠剤中(170mg)にマニュマイシンBを20mg含む8mm径の錠剤とする。

10 【0041】実施例5 カプセル剤

マニュマイシンB 20 g
ラクトース 100 g
ポテトスター^チ 48 g

上記混合物に、10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液42mlを加えて練合する。実施例1と同様に造粒し、ステアリン酸マグネシウムを加え常法により1カプセル(170mg)中にマニュマイシンBを20mg含むカプセル剤とする。

【0042】実施例6 ソフトカプセル剤

20 10gのマニュマイシンBを100gの大豆油に溶かし、得られる溶液を常法によりカプセルに注入することにより、1カプセルあたり10mgのマニュマイシンBを含むソフトカプセル剤を調製する。

【0043】

【発明の効果】本発明により、アポトーシスによって病態の悪化が引き起こされる後天性免疫不全症候群(AIDS)、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜症、小脳変性、再生不良性貧血、心筋梗塞、卒中、再発流傷害、アルコールによる

30 肝臓病、歯周病などの治療および予防に有用な抗アポトーシス剤が提供される。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.6	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/335	ABR	A 61 K 31/335	ABR	
	ABS		ABS	
	ACC		ACC	
	ACK		ACK	
	ACS		ACS	
	ADY		ADY	

C 07 D 303/36

C 07 D 303/36